

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Залеплон

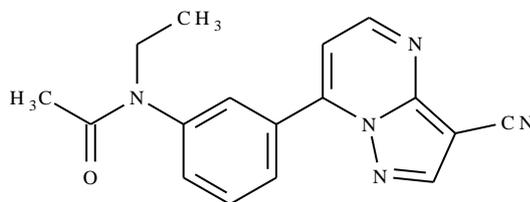
ФС.2.1.0231.22

Залеплон

Zaleplonum

Вводится впервые

N-[3-(3-Цианопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)фенил]-*N*-этилацетамид



$C_{17}H_{15}N_5O$

М.м. 305,33

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % залеплонa $C_{17}H_{15}N_5O$ в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в пропиленгликоле, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца залеплонa.

2. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика

залеплена на хроматограмме раствора стандартного образца залеплена (раздел «Количественное определение»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза А (ПФА). Растворяют 1,4 г калия дигидрофосфата, в 900 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до $3,00 \pm 0,05$. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза В (ПФВ). Ацетонитрил.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 250:750.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца залеплена. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца залеплена, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси 2, 5 мг стандартного образца примеси 3 и 5 мг стандартного образца примеси 5 растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 50 мг стандартного образца залеплена и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 3-аминопиразол-4-карбонитрил, CAS 16617-46-2.

Примесь 2: (E)-N-{3-[3-(диметиламино)акрилоил]фенил}-N-этилацетамид, CAS 96605-66-2.

Примесь 3: 7-[3-(N-этилацетамидо)фенил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид, CAS 940951-54-2.

Примесь 4: N-[3-(3-цианопиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)фенил]ацетамид, CAS 115931-01-6.

Примесь 5: N-[3-(3-цианопиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)фенил]-N-этилацетамид, CAS 478081-98-0.

Примесь 6: (E)-N-(3-[3-циано-6-{3-[3-(N-этилацетамидо)фенил]оксопроп-1-ен-1-ил}]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)фенил]-N-этилацетамид, CAS 940951-61-1.

Хроматографические условия

Колонка	150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм;
Объём пробы	10 мкл.

Режим хроматографирования

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–15	80→60	20→40
15–25	60→45	40→55
25–26	45→80	55→20
26–35	80	20

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца залеплона и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Залеплон – 1; примесь 1 – около 0,15; примесь 2 – около 0,54; примесь 3 – около 0,57; примесь 4 – около 0,70; примесь 5 – около 1,11; примесь 6 – около 1,59.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– разрешение (R_S) между пиками примеси 2 и примеси 3 должно быть не менее 1,2;

– разрешение (R_S) между пиками залеплона и примеси 5 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца залеплона *относительное стандартное отклонение* площади пика залеплона должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания, площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 2,0; примесь 2 – 2,78; примесь 3 – 1,25; примесь 4 – 0,91; примесь 5 – 1,54; примесь 6 – 1,96.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 100 \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 1000}{S_0 \cdot a_1},$$

- где S_1 – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика залеплона на хроматограмме раствора стандартного образца залеплона;
- a_1 – навеска субстанции, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца залеплона, мг;
- P – содержание залеплона в стандартном образце залеплона, %.

Допустимое содержание примесей:

- примеси 1, 2 и 5 – не более 0,15 % каждая;
- примеси 3, 4 и 6 – не более 0,10 % каждая;
- любая другая примесь – не более 0,10 %;
- сумма примесей – не более 0,5 %.

Вода. Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Буферный раствор. Растворяют 0,3 г аммония формиата в 900 мл воды и доводят рН раствора муравьиной кислотой до $4,00 \pm 0,05$. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 280:720.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 1:1.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца залеplона. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца залеplона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси 2, 5 мг стандартного образца примеси 5, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 50 мг стандартного образца залеplона и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографические условия

Колонка	100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 245 нм;
Объём пробы	10 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания пика залеплона.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца залеплона и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Залеплон – 1; примесь 5 – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (R_S) между пиками залеплона и примеси 5 должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии пика* (A_S) залеплона должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика залеплона должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание залеплона $C_{17}H_{15}N_5O$ в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 10 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где S_1 – площадь пика залеплона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика залеплона на хроматограмме раствора стандартного образца залеплона;

a_0 – навеска стандартного образца залеплона, мг;

a_1 – навеска субстанции, мг;

P – содержание залеплона в стандартном образце залеплона, %;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %.

Хранение. В защищённом от света месте.